

## МЕДИЧНІ НАУКИ

UDC 616-005

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.42078

## AKTUALNE SPOJRZENIE NA MASYWNY KRWOTOK ACTUAL VIEW-POINT FOR MASSIVE HEMORRHAGE

© Zbigniew Rybicki

Masywna utrata krwi związana z urazami wojennymi, terroryzmem, wypadkami komunikacyjnymi i innymi czynnikami stanowią główną przyczynę śmierci. Pierwsze godziny krwotoku są połączone ze spadkiem potencjału krzepnięcia i rozwoju koagulopatii w połączeniu ze spadkiem temperatury ciała i rozwoju kwasicy metabolicznej co stanowi bardzo poważne zagrożenie życia. W związku z tym obecne podejście do leczenia masywnego krwotoku opiera się na unikaniu nadmiernej transfuzji płynów, ponieważ prowadzi to do rozcieńczenia składników układu krzepnięcia. Często jest używane świeżo mrożone osocze, lub koncentrat protrombiny jako źródło fibrynogenu. Tromboelastografia jest zalecana do rozpoznania masywnego krwotoku. W podejściu do leczenia stanów zagrożenia życia, związanych z urazem, obowiązuje zasada damage control resuscitation, czyli wykonanie tylko niezbędnych czynności ratujących życie na pierwszej linii postępowania.

W masywnym krwotoku uzasadnione: staza krwotoku na miejscu zdarzenia, staza chirurgiczna, rozpoczęcie resuscytacji przy użyciu pełnej świeżej lub świeżej ciepłej krwi. Przetaczaniu preparatów krwi musi zachować stosunek krwinek czerwonych/FFP/trombocytów 1:1:1. Poziom hemoglobiny musi wynosić co najmniej 7 g/dl, fibrynogenu 150 mg/dl i trombocytów 100 tys/ml. Ogranicza do 700 ml przetoczenie crystaloidów i sztucznych coloidów w przypadku, gdy nie przeprowadzono hemostazy, uzupełnianie poziomu wapnia, stabilizacja złamanych kości, podać antybiotyk o szerokim spektrum, przetransportować pacjenta do szpitala wyższego poziomu

**Słowa kluczowe:** krzepnięcia, utrata krwi, urazami wojennymi, terroryzmem, fibrynogenu, tromboelastografia

A massive hemorrhage is the main cause of death in injuries caused by war activities, terrorism, and transportation accidents. The total loss of blood during 24 hours is considered to be massive hemorrhage.

The first hours of hemorrhage are connected with a decline of coagulation potential and with development of coagulopathy, which when combined with a drop of body temperature and a developing metabolic acidosis constitutes a very serious life's threat.

Therefore, the current approach to the treatment of massive hemorrhage is based on the avoidance of an excessive transfusion of blood substitute fluids, because this leads to a dilution of components of coagulation, and instead focused on as early as possible an application of full blood or products from blood particularly those that increase a coagulation potential. Most often it is a FFP (fresh frozen plasma), or PCC (prothrombin complex concentrate)

A special attention is paid to fibrinogen supplementation (usually 2,5–5,0 g/adult and 1–2 g/child is needed), so that its level in serum exceeds 150 mg/dl. The source of fibrinogen other than FFP are cryoprecipitate (0,4 g / 100 ml) and fibrinogen concentrate (Haemocomplettan®).

Tromboelastography is recommended for a lab diagnosis of massive hemorrhage.

The basic rule of the initial treatment that determines victim's future outcome is the damage control resuscitation, that is, performing only those procedures that are absolutely necessary to save life.

With regard to hemorrhage here they are:

1. Stop loss of blood with nonsurgical or surgical methods depending on their availability.
2. Blood transfusion (particularly fresh or fresh / warm) or blood products with special attention given to fibrinogen supplementation.
3. While transfusing blood products are performing has to keep a ratio erythrocytes/thrombocytes/FFP 1:1:1. The level of hemoglobin must be a minimum 7 g/dl, fibrinogen 150 mg/dl and thrombocytes 100 000/ml
4. Prevent dropping body's temperature.
5. Restrict transfusion of fluids such as crystalloids and particularly artificial colloids to a bare minimum. No more than 700 ml in case that hemostasis was not performed.

6. Supplemented calcium so that its ionized level does not drop below 0.9 mmol/l.
7. Stabilize broken bones ,because its decreases secondary blood loss.
8. Prophylactically prescribe a wide spectrum antibiotic
9. Transport a victim patient to higher level hospital.

**Keywords:** coagulopathy, hemorrhage, war activities, terrorism, fibrinogen supplementation, thromboelastography

## 1. Wprowadzenie

Masywna utrata krwi związana z urazami wojennymi, atakami terrorystycznymi, wypadkami komunikacyjnymi czy innymi czynnikami jakie mają miejsce w sytuacjach cywilnych stanowią główną przyczynę śmierci. Na skrócenie czasu jaki upływa od zderzenia do momentu udzielenia właściwej pomocy ma wpływ transport helikopterowy do szpitali, oraz postępowanie według przyjętych standardów postępowania.

Priorytetem jest zahamowanie utraty krwi czego wyrazem jest przyjęcie w standardach wojskowej służby zdrowia w algorytmie American College of Surgery *ABCD-airway, breathing, circulation, disability* (drożność dróg oddechowych, oddychanie, krążenie, funkcja mózgu) gdzie punkt C zastąpiono **Cbf czyli control bleeding first (pierwszeństwo dla zahamowania krwotoku)**.

Krytycznym okresem w masywnym krwotoku są pierwsze 3 godziny. Z tego względu w tym okresie postępowanie musi być niezwykle intensywne. Masywny krwotok jest następstwem nie tylko uszkodzenia dużych naczyń czy złaman kści, ale również rozległych ran w których hamostaza jest trudna.

## 2. Sformułowanie problemu i przegląd piśmiennictwa

Objętość utraconej krwi jest skorelowana z czasem, w jakim dochodzi do jej utraty. **Za masywny krwotok uznaje się utratę:**

- jednej objętości krwi w ciągu 24 godzin (66 ml/kg mc.) lub;
- 50 % w trakcie 3 godzin lub;
- 12–15 ml/kg mc. w ciągu godziny lub;
- 1,5 ml/kg mc. na każdą minutę przez okres 20 minut.

Można też rozpatrywać wartość pożądanego skurczowego ciśnienia tętniczego w zależności od rodzaju urazu. Dla urazów penetrujących 60–70 mmHg, urazów tępych bez urazu głowy 80–90 mmHg, zaś w sytuacji, gdy występuje uraz głowy 100–110 mmHg.

Do oceny ryzyka związanego z krwotokiem może służyć *Traumatic Bleeding Severity Score* (TBSS). Czułość tej skali wynosi 97 %, a specyficzność 96 %.

Pacjenci, którzy wymagali masywnych transfuzji mieli więcej niż 24,2 punktów w skali TBSS w porównaniu z 6,2 punktów u tych, którzy nie wymagali masywnych przetoczeń.



Ryc. 1. Wnętrze helikoptera sanitarnego

Tabela 1  
Punkcja w skali *Traumatic Bleeding Severity Score*

Czynnik	Punkty
1. Wiek	
≥60 lat	6
≤59	0
2. Ciśnienie tętnicze skurczowe	
≥110 mmHg	0
100–110 mmHg	4
90–100 mmHg	8
<90	12
3. Uszkodzenie okolic w badaniu FAST	
osierdzie lewa część klatki piersiowej prawa część klatki piersiowej okolica okołowątrobowa okolica okołosiedziowa miednica	3 punkty za każdą okolicę
4. Złamanie miednicy – typ i stopień ciężkości	3, 6 lub 9
5. Poziom kwasu mlekowego	
<2,5 mmol/l	0
2,5–5 mmol/l	4
5–7,5 mmol/l	8
≥7,5 mmol/l	12
<b>Ilość punktów w skali TBSS to suma punktacji wszystkich pięciu czynników Maksymalnie 57 punktów</b>	

15 punktów stanowi próg, powyżej którego istnieje ryzyko konieczności masywnych przetoczeń płynów i krwi [1].

**Biorąc pod uwagę wartość hemoglobiny i hematokrytu można przyjąć, że całkowita kompensacja pod postacią zwiększonego rzutu serca i wzmożonej ekstrakcji tlenu zachodzi przy wartościach hemoglobiny nie niższych niż 6 g/dl i hematokrytu powyżej 20 %.**

Częściowa – występuje przy poziomie hemoglobiny 4–6 g/dl i hematokrycie 15–20 %.

Odwracalnej dekompensacji towarzyszą wartości 3–4 g/dl hemoglobiny i 10–15 % hematokrytu, natomiast nieodwracalnej, w wyniku której dochodzi do późnych zgonów, wartości hemoglobiny poniżej 3 g/dl i hematokrytu poniżej 10 %. Zatrzymanie czynności serca następuje, gdy poziom hemoglobiny obniża się do 1,5–2 g/dl, a hematokryt spada do 5–15 %.

**Głównym mechanizmem zapobiegającym, przez pewien czas, głodowi tlenowemu jest wzmożona ekstrakcja tlenu w tkankach, co przejawia się zwiększeniem różnicy tętniczo-żylnego wysycenia tlenem.**

### 3. Patofizjologia wstrząsu krwotocznego

Mikrokrążenie w znaczeniu klinicznym to obszar, gdzie dochodzi do wymiany gazów i składników metabolicznych.

Średnica naczyń w mikrokrążeniu nie przekracza 300 mikronów. W naczyniach o tym przekroju krew nie zachowuje się jak mieszanina, dlatego dochodzi do oddzielenia elementów morfotycznych od osocza oraz do zmiany ich kształtu. Krew pod względem lepkości jest tworem bardzo złożonym pozostaje płynna przy hematokrycie 100 %, podczas gdy zawiesina cząstek stałych

przybiera postać ciała stałego przy wartości równej 65 %. Krew obniża swoją lepkość w miarę zmniejszania się średnicy naczyń do momentu, gdy kapilary osiągną średnicę krwinki – wówczas następuje gwałtowne zwiększenie lepkości i oporu przepływu. Krwinki płytkowe i leukocyty wykazują mniejszą elastyczność od erytrocytów. Dla optymalnego przepływu hematokryt powinien zawierać się w granicach 30–35 %; maksymalny, powyżej którego znacznie zwiększa się opór, wynosi 45 %.

Anatomicznie mikrokrążenie składa się z arterioli, od których odchodzą metaarteriole. Metaarteriole rozgałęziają się w kapilary, zaopatrzone w zwieracz prekapilarny i postkapilarny. Kapilary łączą się z żyłką zbiorczą.

Mikrokrążenie omijają bezpośrednie połączenia arterii z żyłami, czyli tzw. kanały prostego przepływu (anastomozy), posiadające zwieracz w miejscu odejścia od tętniczki. Są to naczynia niskooporowe odgrywające istotną rolę w hipowolemii, gdyż tą drogą przepływa krew w ramach tzw. centralizacji krążenia.

W normalnych warunkach, w spoczynku, krew przepływa przez metaarteriole, a jedynie 5–7 % kapilarów jest czynnych. Te 5–7 % otwierane jest 6–12 razy na minutę w innej części mikrokrążenia. W przypadku większego zużycia energii, zwiększa się obszar otwarcia kapilarów. **Ogólna powierzchnia kapilarów wynosi 620 m<sup>2</sup>, a ich długość – 100 000 km.** Przepływ przez kapilary zapewnia różnica ciśnienia hydrostatycznego pomiędzy częścią tętniczą a żylną, wynosząca 10 mmHg. Przepływ ten jest bardzo wolny – 1 mm/s, a dzięki zdolności do odkształcania erytrocyty mogą przechodzić przez najdrobniejsze naczynia – o średnicy 1–2 mikronów. Bliska odległość (25–50 mikronów) pomiędzy naczyniami i komórkami ułatwia wymianę gazów i produktów metabolicznych. Zarówno mięśniówka naczyń, jak i zwieracze podlegają działaniu katecholamin poprzez receptory α i β. Zwieracz postkapilarny kurczy się pod wpływem stymulacji α, gdyż nie jest wrażliwy na stymulację β<sub>2</sub>, natomiast zwieracz w miejscu odejścia kanałów prostego przepływu pod wpływem katecholamin reaguje otwarciem.

Hipoksja i kwasica wywołują szybką reakcję zwieracza prekapilarnego i pozostają bez wpływu na zwieracz postkapilarny. Regulacja mikrokrążenia w postaci rozszerzenia naczyń staje się nieskuteczna, gdy PaO<sub>2</sub> obniża się do 30–35 mmHg (4–4,6 kPa).

**W pierwszym okresie wstrząsu hipowolemicznego**, pod wpływem katecholamin dochodzi do obkurczenia arterioli, metaarterioli i zwieraczy przedwłośniczkowych oraz układu żylnego (mylący wzrost OCŻ).

Przepływ odbywa się przez połączenia tętniczo-żylne z pominięciem mikrokrążenia, w którym dochodzi do zmian reologicznych pod postacią agregacji elementów morfotycznych. Na skutek działania hipoksji i kwasicy zwieracze prekapilarne rozszerzają się, natomiast postkapilarne pozostają zamknięte, co prowadzi do „uwięzienia” napływającej krwi w mikrokrążeniu.

Jeśli nie zostanie wdrożone leczenie, zmiany w mikrokrążeniu przechodzą w nieodwracalne, na skutek zablokowania go przez procesy rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.



**Celem leczenia** jest przywrócenie perfuzji tkankowej, czego odbiciem jest obniżenie poziomu kwasu mlekowego po fazie *wash out*, polegającej na wypłukiwaniu go z tkanek na skutek uruchomienia przepływu, oraz poprawa saturacji krwi żyłnej i stabilizacja hemodynamiczna na tetnicze ciśnienie średnie  $MAP \geq 65$  mmHg.

Człowiek może przeżyć bez większego uszczerbku na zdrowiu pomimo dużych strat hemoglobiny (nawet do 50 %). Zaburzenia krzepnięcia w postaci koagulopatii towarzyszą w 25 % przypadków masowym krwotokom, które są przyczyną „cywilnych” hospitalizacji i 33 % wśród żołnierzy walczących w Iraku i Afganistanie. Leczenie tej patologii, z którą związany jest 5-krotny wzrost śmiertelności (a nawet 10-krotny, gdy towarzyszy temu uraz głowy) stało się priorytetem w leczeniu masowych krwotoków. Ryzyko poważnych zaburzeń krzepnięcia można brać pod uwagę w sytuacji, gdy przetoczono więcej niż 5 j. KKCz, a mniej niż 1 j. świeżo mrożonej plazmy (FFP), koncentratu krwinek płytkowych (KKP) i krioprecypitatu [2, 3]

Uszkodzenie tkanek, szczególnie *endothelium* naczyń i aktywacja reakcji prozapalnej przebiegają w różnych mechanizmach, które prowadzą do nadkrzepliwości. **Jednak układ krzepnięcia w bezpośrednim okresie masowego krwotoku nie podlega tej zasadzie** [4, 5].

Czynnik tkankowy TF (*tissue factor*) i odsłonięty kolagen stymulują wydzielanie trombiny, która aktywuje czynnik V, VII i XII oraz przemianę fibrynogenu do fibryny jako odpowiedź na krwotok i uraz. Ale trombina jednocześnie pobudza trombomodulinę, ta zaś aktywuje białko C, które powoduje inaktywację czynnika V i VII. Hipoperfuzja tkanek, jaka towarzyszy krwotokowi jest bodźcem do produkcji aktywatora plazminogenu w śródbłonku naczyniowym, który wzmacnia procesy fibrynolityczne. Białko C hamuje też inhibitor aktywatora plazminogenu, co prowadzi do hiperfibrynolizy. Dodatkowo z niektórych badań wynika, że 45 % płytek krwi ma zaburzoną funkcję.

**Zatem wczesny okres masowego krwotoku łączy się z obniżonym potencjałem krzepnięcia, nasiloną fibrynolizą.**

Jeśli dodać do tego rozcieńczenie czynników krzepnięcia przez nadmierne przetaczanie płynów krwiozastępczych, obniżenie temperatury ciała i kwasicę metaboliczną, tworzy się śmiertelna triada, w której zaburzenia krzepnięcia są trudne do opanowania, zaś krwotok do zatrzymania.

**Z tego względu naczelną zasadą według nowych wytycznych jest osiągnięcie stabilizacji w zakresie układu krzepnięcia i nie dopuszczenie do rozwoju koagulopatii.**

**Koagulopatia jest to zaburzenie procesów krzepnięcia, na które nakłada się wiele czynników, takich jak:**

zaburzenia o podłożu fizjologicznym, przetaczanie ubogopłytkowego KKCz, rozcieńczenie czynników krzepnięcia i ich zużycie w procesach wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego, fibrynoliza, obniżony poziom wapnia związany z masowymi przetoczeniami, kwasica metaboliczna, hipotonia.

#### 4. Wpływ płci na krwotok

Wpływ płci na powikłania związane z urazem połączonym z utratą krwi badano, porównując 680 mężczyzn z 360 kobietami w wieku poniżej 48 lat (przed menopauzą) i powyżej 52 lat. Stwierdzono, że niezależnie od wieku badanych grup płeć żeńska była niezależnym czynnikiem lepiej rokującym, jeśli chodzi o uszkodzenie narządów i zakażenia – 23 % vs. 43 %.

Hormonalne działanie estrogenów nie odgrywało w tym przypadku żadnego znaczenia, natomiast ochronny wpływ był związany z polimorfizmem genu X [6].

Z innych badań wynika, że organizm kobiety prezentuje lepszą odpowiedź immunologiczną na zakażenie w stosunku do mężczyzn – kobiety lepiej tolerują utratę krwi, dla osiągnięcia pożądanego efektu hemodynamicznego wymagają przetoczeń mniejszej objętości płynów.

Kobiety gorzej znoszą krwotok połączony z koagulopatią niż mężczyźni, natomiast lepiej krwotok bez koagulopatii. W przypadku zaburzeń krzepnięcia w krwotokach położniczych wymagane są większe dawki fibrynogenu.

Kwasicę metaboliczną jako wynik hipoperfuzji potęguje przetaczanie KKCz (koncentrat krwinek czerwonych) w którym zależnie od okresu przechowywania rośnie poziom kwasu mlekowego. W praktyce „cywilnej” jak i działaniach wojennych dzięki przyjętym standardom postępowania rzadko dochodzi do znacznego obniżenia pH poniżej 7,2 ze względu na to, że osobom z ciężkim krwotokiem na ogół szybko udzielana jest pomoc.

**W celu osiągnięcia poprawy w zakresie kwasicy metabolicznej należy dążyć do przywrócenia perfuzji, a w ostateczności zdecydować o podaniu dwuwęglanu sodu.**

**Niedobór zasad jest niezależnym wskaźnikiem śmiertelności w ciągu pierwszych 24 godzin.**

Kwasica metaboliczna przyczynia się do obniżenia generacji trombiny, spadku aktywności czynnika VII o 90 %, zaś kompleksu z TF o 60 %.

reakcja W przypadku krwotoków z przewodu pokarmowego, pH żołądka równe 6 nie prowadzi do agregacji płytek krwi, a pH równe 5,4 – do rozpuszczenia skrzepu.

Hipotermia staje się niebezpieczna przy temperaturze 32 °C i niższej, natomiast przy temperaturze 33–35 °C dotyczy to głównie upośledzenia adhezji trombocytów, nawet o 40 %.

Aby nie dopuścić do obniżenia temperatury ciała u żołnierzy walczących w Afganistanie, wprowadzono system Helios. Pakiet ten stanowi obowiązkowe wyposażenie każdego żołnierza. Po rozwinięciu zachodzi w nim reakcja egzotermiczna, w wyniku której wytwarzane jest ciepło.

Rozcieńczenie czynników krzepnięcia przez przetaczanie dużych objętości płynów w rozwoju koagulopatii potwierdzono w dużym badaniu obejmującym 8724 osób z masowym krwotokiem. W grupie osób, którym przetoczono 3 litry płynów krwiozastępczych, u 50 % z nich rozwinęła się koagulopatia w porównaniu z 10 %, gdy przetaczana objętość wynosiła 500 ml. Inne obserwacje nie w pełni potwierdzają te spostrzeżenia, bowiem podobne wyniki zanotowano w 25 % przypadków, w których przetoc-

czono minimalną objętość płynów, toteż przyczyn rozwoju koagulopatii upatruje się też w ciężkości samego urazu.

Niemniej można przyjąć, że przetoczenie 1,5 litra i więcej krystaloidów w trakcie postępowania w *Emergency Room* zwiększa śmiertelność [7]. **Wdług różnych autorów objętość ta powinna wynosić 250–700 ml.**

Aby wykazać wpływ rozcieńczenia na poziom wyników krzepnięcia warto posłużyć się przykładem, z którego wynika, że obniżenie hematokrytu do 30 % skutkuje spadkiem poziomu czynników krzepnięcia o 27–44 %, w tym głównego czynnika absolutnie niezbędnego dla utrzymania hemostazy, tj. fibrynogenu o 44 % oraz płytek krwi o 27 %.

Diagnostyka koagulologiczna w masowym krwotoku odgrywa olbrzymią rolę, bowiem przekłada się na postępowanie lecznicze.

**Klasyczne laboratoryjne wskaźniki krzepnięcia PT, APTT, TT są słabymi parametrami oceny krwawienia**, bowiem mierzą jedynie pierwsze 20–30 sekund tworzenia się skrzepu, natomiast proces ten trwa 20–30 minut. Pomiary dokonywane są w bezpłytkowej surowicy, a wynik nie ma odniesienia do realnego czasu, nie uwzględnia aktualnej ciepłoty ciała, pH i kalcemii. W wielu pracach przyjmuje się jako wskaźnik koagulopatii  $INR > 1,5$ , jednak w wielu z nich nie wykazywał on korelacji ze śmiertelnością. Poza tym badania laboratoryjne nie oddają dobrze procesów związanych z fibrynolizą.

**Z tych powodów tromboelastografia (TEG), która była metodą znaną od lat, lecz na długi okres wycofaną z diagnostyki, po unowocześnieniu powróciła i jest realizowana za pomocą systemu ROTEM, dzięki czemu w sposób dynamiczny można obserwować proces krzepnięcia w pełnej krwi „przy łóżku chorego” [8, 9].**

Wielką zaletą tej metody jest diagnostyka fibrynolizy. Obraz gwałtownej fibrynolizy dostępny jest po 30 minutach w 100 %, zaś w przypadku procesu o średnim nasileniu – po 30–60 minutach w 91 %.

System ROTEM jest elementem wyposażenia brytyjskiej i amerykańskiej armii. Jest również uwzględniony w standardach *damage control resuscitation*.

**Tromboelastografia służy też do oceny nadkrzepliwości.** Jak wynika z doświadczeń z terenu Afganistanu, zakrzepy w układzie żylnym po ciężkich urazach mogą pojawić się już w okresie pierwszych 6 godzin dotyczy to 1,8–5,1 % przypadków, w tym 3,2 % to zakrzepy w obrębie tętnicy płucnej, zaś 24 % zakrzepy bezobjawowe.

Predisponują do tego wiek powyżej 40 lat, urazy kończyn i głowy, urazy w obrębie żył, operacje. U 69 osób z ciężkimi urazami udało się za pomocą TEG wykryć stan nadkrzepliwości w 65 % przypadków (10)

**Zasady postępowania w masowych krwotokach zagrożonym koagulopatią przedstawiają się następująco [3, 11]:**

- staza krwotoku na miejscu zdarzenia;
- staza chirurgiczna;
- masowe i jak najszybsze przetaczanie krwi pełnej lub jej preparatów, szczególnie fibrynogenu (największy deficyt w krwotokach połączonych), koncentratów czynników protrombiny, PCC;
- korekta pH i temperatury;

• unikanie nadmiernego rozcieńczenia płynami krwiozastępczymi;

• terapia antyfibrynolityczna do 3 godzin od początku krwotoku;

• czynnik VII aktywny – rFVIIa (brak oficjalnych rekomendacji);

• uzupełnianie poziomu wapnia;

• diagnostyka za pomocą TEG.

**W podejściu do leczenia stanów zagrożenia życia, związanych z urazem, obowiązuje zasada *damage control resuscitation*, czyli wykonanie tylko niezbędnych czynności ratujących życie na pierwszej linii postępowania** jak wynika danych Tactical Combat Casualty Care (TCCC), 90 % zgonów na polu walki ma miejsce przed przybyciem do szpitala, a dominującą przyczyną jest krwotok [12–14].

**W ramach tej definicji mieszczą się następujące czynności:**

**1. Zatrzymanie utraty krwi** – pierwszą czynnością na tym etapie jest samopomoc. Aby uczynić ją jak najbardziej skuteczną, żołnierze wyposażeni są w pakiet gazy rolowanej, który zawiera opatrunek hemostatyczny wykonany na bazie takich składników, jak fibrynogen, trombina, polimery sacharydowe pochodzące z alg, chityna, granulaty zeolitowe.

Dość popularnym jest QuickClot Combat Gauze® o wymiarach 7,5 cm × 36 cm pokryty kaolinem i aluminium-silikonową gliną, które aktywują wewnętrzną drogę krzepnięcia [14] i służy do uciskowego wypełnienia rany

**2. Zahamowanie krwotoku w obrębie kończyn** przy użyciu opaski zaciskowej.

**3. Zatrzymanie krwawienia w obrębie dołu biodrowego** przez ucisk – służy do tego przyrząd o nazwie Combat Ready Clamp. Zbudowany z aluminium o niewielkich rozmiarach 9 cm × 29 cm wywiera ciśnienie 800–900 mmHg, które przez podkładki i gazę jest redukowane do niezbędnego ciśnienia, jakie jest konieczne dla zahamowania krwotoku (ryc. 2).

Przyrząd ten uzyskał atest FDA i jest stosowany w armii amerykańskiej podczas transportu rannych oraz w innych okolicznościach, gdy nie ma możliwości udzielenia pomocy chirurgicznej (15).

**Kontrola źródła krwawienia jest elementem, który w największym stopniu może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności.**

Na podstawie 518 autopsji żołnierzy zmarłych na Bliskim Wschodzie w latach 2001–2009 na skutek doznanych obrażeń stwierdzono, że krwotok był przyczyną śmierci w 81 % przypadków, a 51 % z nich miało potencjalne szanse na uratowanie pod warunkiem opanowania krwotoku i odbarczenia odmy opłucnej.

**Elementem *damage control resuscitation* jest *hypotensive resuscitation***, czyli procedura polegająca na ograniczeniu przetaczania płynów do momentu opanowania krwotoku, przede wszystkim metodami chirurgicznymi. Korzyści z takiego postępowania, określanego też jako *permissive hypotension*, które oznacza utrzymywanie MAP na poziomie 40 mmHg (55/40 mmHg) potwierdzono w wielu badaniach na zwierzętach, natomiast u ludzi jedynie w przypadku urazów penetrujących klatki piersiowej.





Ryc. 2. Combant Ready Clamp

Za docelowe minimalne średnie ciśnienie tętnicze po opanowaniu źródła krwotoku, uważa się wartość 65 mmHg (90/60 mmHg), a w obecności urazu głowy 90 mmHg (120/75 mmHg).

Postępowanie takie może mieć również ujemne strony bowiem nadmierny spadek rzutu serca związany z permissive hipotension może być przyczyną uszkodzeń wielonarządowych a nawet zatrzymania czynności serca.

**Nadmiar płynów jest tak samo groźny jak niedobór. Duże objętości pobudzają wydzielanie przez przedsionki serca przedsińkowego hormonu natriuretycznego który przyczynia się do uszkodzenia glikokaliksu substancji uszczelniającej śródbłonek naczyń, co zwiększając przechodzenie przetaczanych płynów do przestrzeni śródmiąższowej skutkiem czego jest obrzęk i hipoksemie tkankową.**

W armii amerykańskiej obowiązuje zasada, że podaży płynów wymagają osoby z krwotokiem niezapobieganym hemostatycznie, u których nie wyczuwa się tętna na tętnicach obwodowych i widoczne są zaburzenia świadomości jako wyraz reakcji na wstrząs.

Zalecane jest podanie 500 ml koloidu starej generacji o nazwie Hextend, a jeśli nie obserwuje się poprawy, dawkę można powtórzyć.

Jak ważną rolę w leczeniu masywnych krwotoków spełnia fibrynogen niech świadczą obserwacje amerykańskiej służby zdrowia z czasów wojen na bliskim wschodzie. W pierwszej grupie żołnierzy podawano na 1 j. KKcz  $\geq 0,2$  g fibrynogenu, zaś w drugiej  $< 0,2$  g na 1 j. KKcz. Średnia dawka fibrynogenu w grupie niskiej podaży wynosiła 0,1 g/1 j. KKcz, zaś w grupie z wysoką podażą 0,48 g na 1 j. KKcz.

Śmiertelność w grupach I wynosiła 52 % a w II 24 %.

Punkt odcięcia poziomu fibrynogenu, przy którym następuje wyraźna poprawa statusu krzepnięcia to 229 mg/dl [16].

Pozostałe elementy *damage control resuscitation* to:

- zapobieganie zakażeniu (w armii amerykańskiej obowiązuje podanie 1 g ertapenemu);
- odbarczenie odmy opłucnowej, która odpowiada za 60 % zgonów możliwych do uniknięcia;
- ustabilizowanie złamań kości długich i miednicy;
- ewakuowanie krwotoków śródczaszkowych.

Obowiązującą regułą jest ograniczenie działań do niezbędnych operacji, ponieważ poszkodowani w ciężkim stanie źle znoszą działalność chirurgiczną i znieczulenie.

W warunkach, kiedy jest to możliwe, leczenie masywnego krwotoku należy rozpoczynać od przetaczania tych produktów pochodzących z krwi, które odpowiedzialne są za krzepnięcie. Jest też uzasadnione rozpoczęcie leczenia od przetaczania pełnej krwi.

**Należy jak najszybciej przywrócić poziom fibrynogenu do wartości 150 mg/dl przez przetaczanie świeżo mrożonej plazmy razem z krioprecypitatem. Dawka fibrynogenu, jaką należy podać w masywnym krwotoku wynosi 2–5 g dla dorosłych i 0,5–2 g dla dzieci.**

Najłatwiej pozyskać go z preparatu zawierającego liofilizowany fibrynogen Haemocomplettan® firmy Boehringer, który posiada rejestrację poza USA i Anglią. Powszechnym źródłem fibrynogenu jest krioprecypitat zawierający 0,4 g tego białka w 100 ml.

Z badań amerykańskiego programu PROMMTT – Prospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion wynika, że przetaczanie krioprecypitatu

poprawia wyniki leczenia w masywnych krwotokach. Na podstawie obserwacji 1238 transfuzji, 29 % osób otrzymało krioprecypitat. Średni czas podania wynosił 2,7 godziny (1,7–4 godz.). 72 % spośród tych, którzy zmarli w ciągu pierwszych 6 godzin nie otrzymało krioprecypitatu [17].

**Świadczy to dobitnie o roli, jaką odgrywa fibrynogen.** Z tej analizy wynika jeszcze jeden wniosek. Opóźnienie podania w najlepszym wypadku wynosiło 1,7 godziny, czyli przypadało w czasie krytycznych 3 godzin, które mają zasadnicze znaczenie dla przeżycia jak wynika ze statystyki największa umieralność z powodu krwotoku ma miejsce właśnie w tym okresie. Haemocomplettan® zawierający liofilizowany fibrynogen ma zdecydowaną przewagę nad krioprecypitatem, bowiem wystarczy go rozpuścić i podać pacjentowi bez konieczności rozmrażania.

Pierwsze obserwacje na temat stosowanego Haemocomplettanu® opublikowane były przez Trauma Registry of the Germany Society of Trauma i dotyczyły dwóch grup, gdzie każda obejmowała 294 poszkodowanych z ciężkimi urazami z ISS>16. W jednej grupie stosowano Haemocomplettan® w okresie leczenia na SOR. Podanie fibrynogenu wpływało na zmniejszenie śmiertelności w 6. godzinie 10,5 % vs. 16 % i 24. godzinie 13,9 % vs. 18,4 %, natomiast zwiększało MOF 61,2 % vs. 49 % i śmiertelność 30-dniową 27,5 % vs. 24 %, ogólnoszpitalną 28,8 % vs. 25,5 % i zakrzepicę 6,8 % vs. 3,4 %.

Pomimo tego autorzy opracowania uważają, że istnieje potrzeba szybkiego uzupełnienia fibrynogenu w ostrej fazie krwotoku, bowiem w tym okresie obserwuje się największą liczbę zgonów [18].

Dla uzupełnienia niedoborów czynników krzepnięcia, w tym fibrynogenu, niezbędne jest przetoczenie 30 ml/kg mc., a nie jak do nie dawna uważano 10–15 ml/kg mc.

W wielu pracach doświadczalnych, jak również klinicznych dotyczących operacji na dużych naczyniach wykazano, że przetoczenie fibrynogenu w znaczący sposób zmniejszało konieczność przetaczania KKCz, FFP i KKp.

**Coraz więcej danych przemawia za tym, że kompleks czynników z rodziny protrombinowej II, VII, IX, X i białek S i C w postaci PCC (*protrombin complex concentrate*) jest przydatny nie tylko w przywracaniu hemostazy u osób leczonych doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi z rodziny warfaryny, ale również z pozytywnym skutkiem może być stosowany w masywnych krwotokach, w tym związanych z urazami OUN** [19, 20].

Przetoczenie PCC (Octaplex®) w dawce 2000 j. u osób ważących poniżej 90 kg i 3000 j. powyżej tej wagi przyczynia się do szybkiej normalizacji wskaźnika INR [21].

Na podstawie obserwacji 437 przypadków krwotoków wymagających masywnych transfuzji potwierdzono, że ryzyko zwiększonej śmiertelności zależało od wielkości wskaźnika INR przy przyjęciu. Jeśli był on znamienne podwyższony, tzn. zawierał się w granicach 1,16–1,35, zgony były 1,4 razy częstsze; dla INR=1,36–1,66 ryzyko

wzrastało 1,7 razy, zaś dla INR=1,67 ryzyko było 2,4 razy większe w porównaniu z wartością 1,15.

Leczenie ze zwiększonym stosunkiem FFP : KKp przynosiło korzyści [22]

**Nie wszystkie obserwacje potwierdzają prognostyczną rolę wskaźnika INR.** Z porównania INR z badaniem TEG wynika, że stanowił on przesłankę do przetoczenia FFP, co nie znajdowało potwierdzenia w badaniu TEG, zatem sugeruje, że jako pojedynczy wskaźnik nie może być dobrym odzwierciedleniem zaburzeń krzepnięcia [23].

**Bardzo istotną rolę w utrzymaniu homeostazy odgrywają płytki krwi.** Przyjmuje się, że dla rozległych urazów, szczególnie tych, w których trudno jest dokonać hemostazy chirurgicznej oraz podczas operacji OUN i oka poziom trombocytów powinien wynosić minimum 100 tys./mm<sup>3</sup>.

Dla większości operacji utrzymanie hemostazy jest równoznaczne z zapewnieniem minimalnej wartości trombocytów na poziomie 50 tys./mm<sup>3</sup>, dla wkluc centralnych i podczas endoskopii minimalna wartość to 20 tys./mm<sup>3</sup>

Na podstawie 10-letnich obserwacji „teatru wojny” na Bliskim Wschodzie, gdzie badaniem obeto 3692 żołnierzy z masywnymi krwotokami potwierdzono, że duża podaż KKp korelowała ze zwiększoną przeżywalnością. Na każdy wzrost liczby KKp o 50 tys./mm<sup>3</sup> przypadało obniżenie wskaźnika śmiertelności o 17 %.

Dla osób, które otrzymały KKp w ciągu pierwszej doby ryzyko zgonu było o 62 % niższe w stosunku do tych, którzy nie otrzymali KKp [24, 25].

**Ryzyko zgonu zależało też od liczby trombocytów przy przyjęciu** – przy 100 tys./mm<sup>3</sup> wynosiło 33 %, 101–200 tys./mm<sup>3</sup> – 30 %, 201–300 tys./mm<sup>3</sup> – 21 %, a powyżej 300 tys./mm<sup>3</sup> – 14 % [26].

## 5. Optymalizacja poszczególnych składników krwi w leczeniu masywnych krwotoków

**Zarówno wyniki uzyskane w trakcie działań wojennych, jak i w warunkach pokojowych przemawiają za tym, że stosunek FFP : KKcz : KKp wynoszący 1:1:1 wpływa korzystnie na zmniejszenie śmiertelności w masywnych krwotokach**

Śmiertelność obniżała się wraz ze zmianą stosunku FFP/KKcz z 69 % przy stosunku 1:8 do 19 %, gdy stosunek ten wynosił 1:1,4. Na przestrzeni lat w służbie zdrowia armii amerykańskiej stosunek KKcz do FFP zmieniał się od 15:1 w 2001 roku, 3,6:1 w 2004, 1,5:1 w 2007, 1,3 w 2012 i 1:1 obecnie [27].

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że na 26 prac odnoszących się do masywnych transfuzji w 21 udowodniono zależność przeżywalności od FFP:RBC na poziomie 1:1.

Są jednak i inne spostrzeżenia, z których wynika, że nie obserwowano większych korzyści, porównując stosunek FFP : KKcz – 1:1 do 1:2 lub 3:4 oraz, że korzyści te są ewidentne u osób u których krwotokowi towarzyszy koagulopatia [28].

Podobne wnioski wyciągnięto z pracy dotyczącej 714 transfuzji od 1–3 jednostek do >10 jednostek KKcz.



W trakcie przetoczono 6133 j. KKcz, 6193 FFP i 626 j. KKp. Nie stwierdzono różnic w śmiertelności, która w okresie 1–3 dni wyniosła 33,6 % pomiędzy grupami pacjentów, u których stosunek FFP i KKcz wynosił poniżej 0,85 i powyżej 0,85 [29].

**Pomimo tych kontrowersji The American Association of Blood Bank i European Task Force zalecają wczesne podawanie FFP bez wstępnego ustalenia stosunku KKcz:FFP.**

Przetaczanie KKcz dla podniesienia wartości hemoglobiny i poprawy transportu tlenu do tkanek należy do bardzo częstych procedur na OIT. Według danych statystycznych z wielu krajów dotyczy to 20–50 % pacjentów leczonych na OIT.

W ciągu ostatnich lat obowiązywało podejście restrykcyjne, to znaczy wskazania do przetoczenia KKcz zostały zaostrzone, co było podyktowane doświadczeniami klinicznymi z wielu ośrodków, z których wynika, że poziom Hb 7 g/dl można uznać za bezpieczny dla większości pacjentów. Według zaleceń Francuskiego Towarzystwa Anestezjologii u osób w wieku powyżej 75 lat, tych z ciężką sepsą sugerowany poziom hemoglobiny powinien wynosić 8 g/dl, w stabilnej chorobie wieńcowej 9 g/dl, zaś w ostrej chorobie wieńcowej 10 g/dl. Również w grupie pacjentów z niewydolnością nerek, szczególnie dializowanych, poziom Hb poniżej 9 g/dl łączy się z podwyższoną śmiertelnością.

Szczególne miejsce wśród pacjentów z masywnym krwotokiem zajmują ci, którzy jednocześnie doznali urazu OUN. Według różnych badań poprawa lokalnej oksygenacji mózgowej po przetoczeniu KKcz dotyczyła 21–74 %, ale efekt był widoczny jedynie, gdy przetaczana krew była przechowywana nie dłużej niż 19 dni.

Poprawa metabolizmu nie korelowała z poprawą oksygenacji, a utrzymywanie Ht > 30 % przez wiele dni łączyło się z lepszymi wynikami obserwacji neurologicznej. Natomiast Ht > 28 % w początkowym okresie urazu obniża śmiertelność i chorobowość, ale nawet poziom Hb < 10 g/dl w trakcie pobytu na SOR nie zwiększa ryzyka zgonu.

Można zatem powiedzieć, że raczej przetoczenia niż anemia mogą być powodem zwiększonej śmiertelności liberalne podejście do przetoczenia KKcz jest uzasadnione w analizowanej sytuacji klinicznej [30, 31].

Poziom hematokrytu u pacjenta z masywnym krwotokiem ma istotny wpływ na jego dalsze losy. 198 poszkodowanych w wyniku urazu z towarzyszącym krwotokiem podzielono na 4 grupy w zależności od wartości hematokrytu, tj. poniżej 33 %, 33–36 %, 37–40 % i powyżej 40 %. Niski wyjściowy hematokryt znamienne statystycznie korelował z hipoksją, kwasicą, zaburzeniami osobowości, utratą krwi, wielkością przetoczeń i koniecznością używania środków presyjnych [32]. Z innych obserwacji wynika że wyjściowa wartość hematokrytu poniżej 10 g/dl wymagała 3-krotnie częściej interwencji w celu zahamowania krwotoku.

Jest to potwierdzeniem powszechnie znanej prawdy, że nośnik tlenu, jakim jest hemoglobina, jest niezbędny do przeżycia.

Szybkość uzupełnienia niedoboru objętości i hemoglobiny ma wymierny wpływ na ostateczny wynik

leczenia. Pacjenci, którzy w ciągu pierwszych 30 minut otrzymali przetoczenie wyliczane z 4 lub więcej jednostek objętości, w skład których wchodziły krystaloidy 1 litr, koloidy 0,5 litra, KKcz 1 jednostka, KKp 1 jednostka (6 opakowań) i FFP, obciążeni byli znacznie wyższą śmiertelnością w pierwszych 6 godzinach w porównaniu z tymi, którzy otrzymali mniej niż 4 jednostki objętości – 14,4 % vs. 4,5 % [33].

Następnym elementem, jaki ma wpływ na ostateczny wynik leczenia masywnego krwotoku jest wiek przetaczanych KKcz i KKp.

Najlepsza „gatunkowo” jest krew przetaczana możliwie najszybciej od pobrania. Tej definicji odpowiada pełna świeża ciepła krew (*warm fresh whole blood*, WFWB), która po wielu latach zapomnienia na rzecz pełnej preparatyki wróciła do użycia w warunkach toczących się konfliktów zbrojnych. Z organizacyjnego punktu widzenia przetaczanie takiej krwi jest możliwe i wskazane w uporządkowanym środowisku armii, gdzie każdy żołnierz jest chodzącym bankiem krwi. W służbie zdrowia armii amerykańskiej za krew świeżą (*fresh whole blood*, FWB) uważa się tę przechowywaną maksimum 24 godziny (w służbach cywilnych 24–48 godzin), zaś świeża ciepła krew to ta przechowywana w temperaturze pokojowej do 6 godzin.

Z porównania 500 ml krwi pełnej i odpowiednika elementów pobranych i przechowywanych wynika, że:

- krew pełna zawiera Ht 35–43 %, 130–150 tys./mm<sup>3</sup> płytek krwi i 85 % potencjał krzepnięcia;
- 1 j. KKcz+1 j. FFP+1 j. KKp posiada Ht 25 %, 88 tys./mm<sup>3</sup> płytek krwi i 65 % potencjał krzepnięcia.

Wynika to z faktu, że obniżenie aktywności najbardziej labilnych czynników krzepnięcia, tj. V i VIII następuje już po 12–18 godzinach od pobrania, zaś funkcji płytek po 5 godzinach przechowywania w temperaturze 4 °C.

W trakcie wypadków związanych z datą 11 września 2001 roku w USA pozyskano i zabezpieczono 5000 jednostek pełnej krwi. Szczególne korzyści z przetaczania takiej krwi mają osoby, które utraciły ponad 30 % objętości krwi [34].

Na konferencji Military Combatant Conference zaprezentowano materiał opracowany na podstawie oceny wyników leczenia 500 masywnych krwotoków. Zdecydowanie lepsze przeżycie notowano u żołnierzy otrzymujących pełną świeżą krew w stosunku do tych, którzy otrzymali krew o średnim czasie przechowywania 30 dni.

W trakcie działań wojennych w Iraku i Afganistanie przetoczono ponad 8000 j. pełnej świeżej krwi.

**W pokojowych warunkach świeża pełna krew przetaczana jest w operacjach kardiochirurgicznych i przeszczepach wątroby w Izraelu i Japonii. Potwierdzono też korzyści z przetaczania takiej krwi w kardiochirurgii i u pacjentów urazowych w badaniu przeprowadzonym w Australii.**

Na podstawie doświadczeń wojennych można powiedzieć, że pełna krew jest lepszym produktem do resuscytacji w masywnych krwotokach niż preparaty krwi i powinna być włączona do standardów postępowania w takich okolicznościach.



W latach 2003–2007, gdy diagnostyka wirusologiczna nie była tak dostępna jak dziś, na 1700 j. przetoczonych krwi pełnej *ex post* wykryto 1 przypadek HIV i 1 przypadek HCV.

**Bezpieczeństwo wirusologiczne znacznie wzrosło w związku z dostępnością szybkich testów diagnostycznych. Natomiast wadą świeżej pełnej krwi jest brak leukoredukcji i zwiększenie ryzyka powikłań poprzetoczeniowych, w tym zespołu *graft versus host*.**

Masywnego przetoczenia dokonuje się najczęściej drogą naczyń żylnych obwodowych lub centralnych, ale nie zawsze jest możliwe ze względu na trudności techniczne.

W związku z tym coraz częściej zastosowanie ma droga doszpiczkowa z użyciem specjalnej igły-śruby wprowadzanej do kości piszczelowej. Metodą najbardziej skuteczną, stosowaną w praktyce w Afganistanie jest użycie specjalnego wieloigłowego przyrządu, który umożliwia wkłucie do mostka. Jednym ruchem umieszcza się igły w jamie szpikowej mostka bez możliwości przebicia się przez jego tylną ścianę, bowiem specjalny ogranicznik wyklucza taką możliwość. Można też wykorzystać zestaw służący do wprowadzenia igły do kości piszczelowej ryc. 3

Tą drogą za pomocą specjalnych urządzeń do przetaczania, np. Level 1 można przetoczyć ogrzany do temperatury ciała płyn w objętości 1–1,5 litra /minute.

Aby pozyskać duże objętości krwi lub preparatów krwi, organizacja i kooperacja pomiędzy służbami odpowiedzialnymi a salą operacyjną muszą być na najwyższym poziomie i przebiegać według opracowanych procedur.

Przetaczanie krwi w okresie pomocy przedszpitalnej testowano w ramach UK Defence Medical Service w Afganistanie. Przeprowadzono 310 transfuzji w trakcie transportu helikopterami. Średnia ilość przetoczeń KKCz wynosiła 8 jednostek, zaś FFP 7 jednostek. Połowa żołnierzy wymagała masywnych przetoczeń powyżej 10 jednostek. Śmiertelność w tej grupie wynosiła 20 %.

Pierwsza retrospektywna analiza tego zagadnienia sugeruje, że postępowanie takie obniża śmiertelność.

**W trakcie przetwarzania dużej ilości krwi, szczególnie FFP, gdzie znajduje się większość płynu zapobiegającego krzepnięciu, który wiąże wapń, należy pamiętać o uzupełnianiu wapnia.**

Na podstawie 352 masywnych przetoczeń zauważono powiązanie nasilonej śmiertelności z obniżonym poziomem wapnia. Substytucja wapnia powinna być na takim poziomie, aby stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy było nie niższe niż 0,9 mmol/l.

Leczenie antyfibrynolityczne

W badaniu TEG hiperfibrynoliza u pacjentów z masywnym krwotokiem po urazach występuje w 2–34 % przypadków. Jednak zwiększa to śmiertelność z 10 % do 76 %. Czynniki ryzyka fibrynolizy to ciężkość urazu, hipotensja, hipotermia, BE i poziom kwasu mlekowego [35].

Wzrost nasilenia fibrynolizy w stosunku do wartości wyjściowej powyżej 3 % wymuszał masywne przetoczenia 90,9 % vs. 30,5 % i zwiększał śmiertelność z powodu krwotoku trudnego do opanowania 45,5 % vs. 4,8 % [36].



Ryc. 3. Zestaw z wiertarką do doszpiczkowego wkłucia do kości piszczel

Powyższe fakty są dowodem na to, jak ciężkim powikłaniem jest fibrynoliza, którą w obu wymienionych powyżej publikacjach rozpoznano na podstawie TEG. Silna fibrynoliza do momentu jej zatrzymania stanowi duże ograniczenie dla procedury przetaczania FFP, bowiem jest źródłem powstawania D-dimerów, które same z siebie przejawiają działanie obniżające krzepliwość.

W badaniu CRASH 2 na podstawie obserwacji 20 000 pacjentów po ciężkich urazach wykazano, że w grupie osób, które otrzymywały inhibitor aktywacji plazminogenu i plazminy, tj. kwas traneksamowy, śmiertelność i chorobowość obniżyły się [37]. Wyniki uzyskane w badaniu Military Application Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS), obejmującym 846 żołnierzy, z których 293 otrzymało kwas traneksamowy [38, 39].

Stało się to podstawą rekomendacji dla podania 1–2 g kwasu traneksamowego pod warunkiem, że nie upłynął okres 3 godzin od zdarzenia, które wywołało krwotok [40].

W kontynuowanym badaniu zwracano uwagę na pacjentów z krwawieniem śródczaszkowym. Za pomocą tomografii nie stwierdzono różnicy w wielkości narastania krwawienia, jak również nie stwierdzono nowych ognisk niedokrwienia, co być może należy łączyć z obniżeniem masy krwaka na skutek zahamowania krwawienia, zmniejszenia ucisku i lepszego przepływu krwi [41] ze wątpliwości w tym względzie ma wyjaśnić badanie CRASH 3.

**Objawem klinicznym wskazującym na poprawę jest lepsza perfuzja obwodowa, powrót diurezy i prawidłowych reakcji psychomotorycznych.**

Korzyści płynące z zastosowania kwasu traneksamowego wykazano na podstawie obserwacji 766 osób poniżej 18 r.ż., które doznały urazu penetrującego w 73 %.

Preparaty krwi otrzymało 35 % z nich, w tym 9 % kwas traneksamowy, który był niezależnym czynnikiem obniżającym śmiertelność. Rozpatruje się możliwość podawania kwasu traneksamowego w postępowaniu przedszpitalnym [41].

Ukazało się również doniesienie o braku korzyści z zastosowania kwasu traneksamowego. Praca obejmowała 1217 poszkodowanych w urazach, z czego 150 otrzymywało kwas traneksamowy średnio w czasie 97 minut od urazu. Wśród pacjentów otrzymujących kwas traneksamowy potwierdzono wyższą śmiertelność w porównaniu z osobami, u których nie stosowano tego związku 27 % vs. 17 %.

Prawdopodobną przyczyną podwyższonej śmiertelności było zbyt szybkie przetoczenie kwasu traneksamowego >100 mg/min, co wywoływało hipotensję, zwiększając tym samym zapotrzebowanie na krew i płyny [42].

## 6. Czynniki XIII

Jest to czynnik odpowiedzialny za jakość skrzepu. Obniżenie jego poziomu powoduje opóźnione krwawienie pooperacyjne, które najczęściej obserwowano po operacjach onkologicznych.

Czynnik XIII został wyprodukowany metodami inżynierii genetycznej. Rekomendowana dawka wynosi 15–20 j./kg mc.

Czynnik XIII przejawia silne właściwości antyfibrynolityczne, co może mieć znaczenie podczas leczenia nasilonej fibrynolizy [43].

## 7. Rekombinowany aktywny czynnik VII – rFVIIa (Novoseven®)

Czynnik VII odgrywa zasadniczą rolę w fizjologicznej kaskadzie krzepnięcia. Pod wpływem czynnika tkankowego TF dochodzi do przekształcenia czynnika nieaktywnego w aktywny VIIa. Obie te składowe aktywują czynnik IX i X do IXa i Xa, a te z kolei odpowiadają za przekształcenie protrombiny w trombinę. W warunkach fizjologicznych ilość znajdującego się we krwi aktywnego czynnika VII wynosi zaledwie 1 % w stosunku do czynnika nieaktywnego.

Przetoczenie jednej dawki rFVIIa 90 µg/kg mc. powoduje 10-krotne zwiększenie jego stężenia w stosunku do wartości fizjologicznych, ale co najważniejsze – czynnik ten lokalizuje się w miejscach uszkodzenia naczyń, inicjując wraz z TF miejscową aktywację czynnika X do Xa, co generuje wytwarzanie trombiny w ilościach niezbędnych do aktywacji płytek krwi.

Dla lekarzy pracujących na OIT interesujące były wskazania pozarejestacyjne (*label off*) do leczenia trudnych do opanowania krwotoków.

Bardzo rozbieżne dane dotyczące dopuszczalnej dawki oraz niewystarczająca liczba dobrze udokumentowanych badań nie pozwoliły na rejestrację NovoSeven® dla grupy wskazań określanych jako *off label*.

**W świetle ostatnio przeprowadzonych badań można rozważyć podanie rFVIIa gdy wyczerpane zostały wszystkie inne możliwości zahamowania krwotoku**

W badaniu obejmującym 81 pacjentów po urazach z krwotokiem podanie NovoSeven® normalizowało INR, jednak nie obserwowano innych korzyści w stosunku do grupy kontrolnej [44].

W innym badaniu porównano 75 osób z krwotokiem, któremu towarzyszył uraz, leczonych przy użyciu NovoSeven® z grupą kontrolną. Śmiertelność 24-godzinna i 30-dniowa była niższa w grupie leczonych NovoSeven®, ale nie potwierdzono znamiennej statystycznie korelacji z krwotokami będącymi przyczyną zgonu. NovoSeven® zmniejszał liczbę przetoczeń produktów krwi, ale bez przełożenia na śmiertelność [45–47].

## 8. Podsumowanie najważniejszych faktów dotyczących stosowania preparatów krwi i płynów krwiozastępczych w krwotoku

1. W masywnym krwotoku zagrażającym koagulopatią, wymagających masywnych przetoczeń (powyżej 5 j. KKCz) pierwszeństwo mają te elementy, które poprawiają status krzepnięcia.

2. W masywnym krwotoku uzasadnione może być rozpoczęcie resuscytacji przy użyciu pełnej świeżej

lub świeżej ciepłej krwi jako postępowanie, które należy wdrożyć jak najszybciej.

3. Coraz większe znaczenie odgrywa przetaczanie koncentratów czynników krzepnięcia ze względu na bezpieczeństwo i szybką możliwość podania. Szczególną rolę odgrywa tu fibrynogen.

4. Wstępną resuscytację należy rozpocząć od przetoczenia krystaloidów, używając płynów zbilansowanych, czyli takich, w których wartość SID (*różnica silnych jonów*) jest w okolicy 25 (na przykład Plasma Lyte).

5. Wstępną resuscytację w warunkach pozaszpitalnych można rozpocząć od podania hipertonicznego roztworu 7,5 % NaCl w jednorazowej dawce 250 ml.

6. Stosując krystaloidy należy zwracać uwagę, aby nie dopuścić do przewodnienia. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji wydaje się, że stosunek krystaloidów do utraconej krwi 3:1 jest za duży i należy go zmniejszyć do granic 1,5:1.

**Pamiętaj po 3 godzinach przetoczone krystaloidy w 95 % znajdują się w przestrzeni śródmiąższowej**

7. Najwięcej zamieszania spowodowały zastrzeżenia co do stosowania koloidów, szczególnie HES. Wprawdzie wątpliwości dotyczyły głównie pacjentów z sepsą, jednak pomimo niekorzystnego wpływu HES na układ krzepnięcia dopuszcza się jego stosowanie, jeśli terapia krystaloidami nie zapewnia stabilizacji lub grozi przetoczeniem nadmiernej objętości. Wówczas zaleca się HES w jak najmniejszej skutecznej dawce. Autorzy jednej z prac, na podstawie których Agencja Europejska ds. Leków opublikowała ograniczenia dla HES zwracają uwagę, że powyższych zastrzeżeń nie można w sposób bezpośredni odnieść do krwotoków i przetoczenia okołooperacyjnego. Dowodem na stosowanie roztworów hydroksyetylowanej skrobi w krwotoku w charakterze pierwszego preparatu są zalecenia służby zdrowia armii amerykańskiej, które mają status standardów koloidy starszej generacji należy przetaczać w dawce 500–1000 ml.

8. Niemniej należy przestrzegać zasady aby preparaty HES przetaczać w jak najmniejszej dawce i jak najkrócej. Jeśli zapadła decyzja o zastosowaniu HES, należy wybrać nowe preparaty 130/0,4 lub 130/0,42 w formie roztworów zbilansowanych.

9. Nie ma dowodów na to że albumina jest szczególnie korzystna w leczeniu krwotoków. Nie straciła na znaczeniu w leczeniu oparzeń.

Z zaleceń amerykańskiego The Eastern Association for the Surgery of Trauma wynika, że **nie jest polecane zakładanie dostępów dożylnych na miejscu zdarzenia**. W sytuacji, gdy jest to bezwzględnie konieczne, a dostęp dożylny jest trudny do osiągnięcia, lepszą opcją jest droga doszpikowa. **Nie poleca się przetaczania płynów w urazach penetrujących klatki piersiowej przed dokonaniem interwencji chirurgicznej**. W innych sytuacjach należy unikać gwałtownego przetaczania płynów u chorych po urazach [48].

Jak wynika z analizy 750 000 pacjentów po urazach, znajdujących się w systemie American College of Surgeons National Trauma Data Bank, **przetaczanie płynów w okresie przedszpitalnym łączyło się ze zwiększoną śmiertelnością**. Dopuszczalna objętość to 150 ml [49].

W 2013 roku opublikowano badania przeprowadzone w ramach PROMTT, obejmujące doświadczenia 10 szpitali na poziomie Level 1. **Umiarkowane, dokonywane pod kontrolą przetaczanie płynów**, w objętości nie większej niż 700 ml, **przyczyniało się do zmniejszenia śmiertelności szpitalnej** w porównaniu z osobami, u których nie przetaczano płynów [50].

Szczególnej uwagi wymagają osoby po urazach, którym towarzyszy uraz OUN, bowiem w tych przypadkach hipotensja zdecydowanie pogarsza rokowanie na skutek wtórnego uszkodzenia komórek mózgu.

Nie ma danych na temat urazów penetrujących klatki piersiowej z towarzyszącym urazem OUN.

Nadmiar przetoczonych płynów poza dobrze znanymi skutkami ogólnymi w układzie krążenia i oddechowym prowadzi do rozejścia się szwów nałożonych na jelita. Potwierdzono takie zjawisko, gdy w ciągu pierwszych 72 godzin przetoczono więcej niż 10,5 litrów krystaloidów [51].

Krótkie podsumowanie dotyczące **postępowania w koagulopatii związanej z urazem** [52] ieszczono w tabeli 2

Tabela 2

Postępowanie w krwotoku z obecnością koagulopatii

Okres przedszpitalny	
1	Oceń klinicznie rozległość krwotoku związanego z urazem
2	Zidentyfikuj miejsca krwotoku (unikaj hipotermii, stosuj ogrzewanie)
3	Podaj 1 g kwasu traneksamowego (do 3 godz. od zdarzenia)
4	Zastosuj <i>permissive hypotension</i> – ciśnienie tętnicze skurczowe 80–90 mmHg
5	MAP $\geq$ 80 mmHg, gdy towarzyszy uraz OUN
6	Prowadź restrykcyjne podejście do przetaczania płynów
7	Rozważ przetoczenie koncentratów czynników krzepnięcia
Oddział Ratunkowy (Izba przyjęć)	
1	Oceń rozmiar i źródło krwotoku
2	Postępuj zgodnie z zasadą <i>damage control surgery</i>
3	Monitoruj temperaturę
Sala operacyjna, OIT	
1	Kontynuuj podawanie kwasu traneksamowego 1 g co 8 godz.
2	Monitoruj Hb, pH, poziom wapnia i kwasu mlekowego
3	Oceń stan krzepnięcia (APTT, PT, INR, płytki krwi, tromboelastometria)
4	Protokół masywnych przetoczeń KKcz:FFP:KKp=1:1:1 Hb cel – 7–9 g/dl Fibrynogen poziom >150 mg/dl (koncentrat lub krioprecypitat) Płytki krwi >100 000/ml PCC (głównie w kontekście krwawienia związanego ze stosowaniem antagonistów witaminy K

#### Piśmiennictwo

1. Ogura, T. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score [Text] / T. Ogura, Y. Nakamura, M. Nakano, Y. Izawa, M. Nakamura, K. Fujizuka et al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2014. – Vol. 76, Issue 5. – P. 1243–1250. doi: 10.1097/ta.0000000000000200



2. Rentas, F. The Armed Services Blood Program: blood support to combat casualty care 2001 to 2011 [Text] / F. Rentas, D. Lincoln, A. Harding, P. Maas, J. Giglio, R. Fryar et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73. – P. 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4
3. Grottke, O. Coagulation management [Text] / O. Grottke // *Current Opinion Critical Care*. – 2012. – Vol. 18, Issue 6. – P. 641–646. doi: 10.1097/mcc.0b013e31828358e254
4. Esmon, C. The protein C pathway [Text] / C. Esmon // *Critical Care Medicine*. – 2000. – Vol. 28. – P. 44–48. doi: 10.1097/00003246-200009001-00010
5. Cohen, M. J. Critical role of active protein C with early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients [Text] / M. J. Cohen, M. Call, M. Nelson, C. S. Calfee, C. T. Esmon, K. Brohi, J. F. Pittet // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 255, Issue 2. – P. 379–385. doi: 10.1097/sla.0b013e318235d9e6
6. Sperry, J. L. Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock. Are hormonal differences responsible? [Text] / J. L. Sperry, A. B. Nathens, H. L. Frankel, S. L. Vanek, E. E. Moore, R. V. Maier, J. P. Minei // *Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 36, Issue 6. – P. 1838–1845. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181760c14
7. Ley, E. J. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients [Text] / E. J. Ley, M. A. Clond, M. K. Srour, M. Barnajian, J. Mirocha, D. R. Margulies, A. Salim // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. – 2011. – Vol. 70, Issue 2. – P. 398–400. doi: 10.1097/ta.0b013e318208f99b
8. Trzebiecki, J. Tromboelastometria – nowa metoda wspomagającą decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta [Text] / J. Trzebiecki i wsp. // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2009. – Vol. XXVII. – P. 85.
9. Woźniak, D. Tromboelastografia, metoda szybkiej diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia [Text] / Woźniak, D. i wsp. // *Anestezjologia Intensywna Terapia*. – 2011. – Vol. 43. – P. 244.
10. Holley, A. D. The procoagulopathy of trauma: to much, too late [Text] / A. D. Holley, M. C. Reade // *Current Opinion in Critical Care*. – 2013. – Vol. 19. – P. 578. doi: 10.1097/mcc.0000000000000032
11. Lier, H. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review [Text] / H. Lier, B. W. Böttiger, J. Hinkelbein, H. Krep, M. Bernhard // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – Vol. 37, Issue 4. – P. 572–582. doi: 10.1007/s00134-011-2139-y
12. Lichte, P. Damage control orthopedics: current evidence [Text] / P. Lichte, P. Kobbe, D. Dombroski, H. C. Pape // *Current Opinion Critical Care*. – 2012. – Vol. 18, Issue 6. – P. 647–650. doi: 10.1097/mcc.0b013e31828359fd57
13. Rosenfeld, J. V. Damage control neurosurgery [Text] / J. V. Rosenfeld // *Injury*. – 2004. – Vol. 35, Issue 7. – P. 655–660. doi: 10.1016/j.injury.2004.03.006
14. Rall, J. M. Comparison of novel hemostatic dressings with QuikClot combat gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage [Text] / J. M. Rall, J. M. Cox, A. G. Songer, R. F. Cestero, J. D. Ross // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 150–156. doi: 10.1097/ta.0b013e318299d909
15. Kheirabadi, B. S. In vivo assessment of the Combat Ready Clamp to control junctional hemorrhage in swine [Text] / B. S. Kheirabadi, I. B. Terrazas, M. A. Hanson, J. F. Kragh, M. A. Dubick, L. H. Blackburne // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, Issue 5. – P. 1260–1265. doi: 10.1097/ta.0b013e31828cc983
16. Stinger, H. K. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital [Text] / H. K. Stinger, P. C. Spinella, J. G. Perkins, K. W. Grathwohl, J. Salinas, W. Z. Martini et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2008. – Vol. 64. – P. 79–85. doi: 10.1097/ta.0b013e318160a57b
17. Holcomb, J. B. Cryoprecipitate use in the PROM-MTT study [Text] / J. B. Holcomb, E. E. Fox, X. Zhang, N. White, C. E. Wade, B. A. Cotton et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 31–39. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa3ed
18. Wafaisade, A. Trauma Registry of DGU: Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge [Text] / A. Wafaisade, R. Lefering, M. Maegele, T. Brockamp, M. Mutschler, S. Lendemans et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, Issue 2. – P. 387–395. doi: 10.1097/ta.0b013e31827e2410
19. Schöchl, H. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate [Text] / H. Schöchl, U. Nienaber, G. Hofer, W. Voelckel, C. Jambor, G. Scharbert et al. // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14, Issue 2. – P. 55. doi: 10.1186/cc8948
20. Joseph, B. Prothrombin complex concentrate: an effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury [Text] / B. Joseph, P. Hadjizacharia, H. Aziz, N. Kulvatunyou, A. Tang, V. Pandit et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 74, Issue 1. – P. 248–253. doi: 10.1097/ta.0b013e3182788a40
21. Joseph, B. Factor IX complex for the correction of traumatic coagulopathy [Text] / B. Joseph, A. Amini, R. S. Friesse, M. Houdek, D. Hays, N. Kulvatunyou, J. Wynne, T. O’Keeffe, R. Latifi, P. Rhee // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 72, Issue 4. – P. 828–834. doi: 10.1097/TA.0b013e318247c944
22. Brown, L. M. A high fresh frozen plasma: packed red blood cell transfusion ratio decreases mortality in all massively transfused trauma patients regardless of admission international normalized ratio [Text] / L. M. Brown, S. O. Aro, M. J. Cohen // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – Vol. 71. – P. 358–363. doi: 10.1097/ta.0b013e318227f152
23. McCully, S. P. The International Normalized Ratio overestimates coagulopathy in stable trauma and surgical patients [Text] / S. P. McCully, L. J. Fabricant, N. R. Kunio, T. L. Groat, K. M. Watson, J. A. Differding et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75, Issue 6. – P. 947–953. doi: 10.1097/ta.0b013e3182a9676c
24. Pidcode, H. F. Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: increased plasma and platelet use correlates with improved survival [Text] / H. F. Pidcode, J. K. Aden, A. G. Mora, M. A. Borgman, P. C. Spinella, M. A. Dubick et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2012. – Vol. 73. – P. 445–452. doi: 10.1097/ta.0b013e3182754796
25. Holcomb, J. B. Increased platelet: RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion [Text] / J. B. Holcomb, L. A. Zarzabal, J. E. Michalek, R. A. Kozar, P. C. Spinella, J. G. Perkins et al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2011. – Vol. 71. – P. 318–328. doi: 10.1097/ta.0b013e318227eddb
26. Brown, L. M. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients [Text] / L. M. Brown, M. S. Call, M. Margaret Knudson, M. J. Cohen //

Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2011. – Vol. 71. – P. 337–342. doi: /10.1097/ta.0b013e318227f67c

27. Rentas, F. The Armed Services Blood Program: blood support to combat casualty care 2001 to 2011 [Text] / F. Rentas, D. Lincoln, A. Harding, P. Maas, J. Giglio, R. Fryar et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – Vol. 73. – P. 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4

28. Ho, A. M. Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma: erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion [Text] / A. M. Ho, P. W. Dion, J. H. H. Yeung, J. B. Holcomb, L. A. H. Critchley, C. S. H. Ng et. al. // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116, Issue 3. – P. 716–728. doi: 10.1097/aln.0b013e318245c47b

29. Davenport, R. Hemostatic effects of fresh frozen plasma may be maximal at red cell ratios of 1:2 [Text] / R. Davenport, N. Curry, J. Manson, H. De'Ath, A. Coates, C. Rourke // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2011. – Vol. 70, Issue 1. – P. 90–96. doi: 10.1097/ta.0b013e318202e486

30. Elterman, J. Resuscitation Outcomes Consortium Investigators: Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes [Text] / J. Elterman, K. Brasel, S. Brown, E. Bulger, J. Christenson, J. D. Kerby // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 75, Issue 1. – P. 8–14. doi: 10.1097/ta.0b013e318298492e

31. Theusinger, O. M. Transfusion strategy in multiple trauma patients [Text] / O. M. Theusinger, P. Stein, D. R. Spahn // Current Opinion Critical Care. – 2014. – Vol. 20, Issue 6. – P. 646–655. doi: 10.1097/mcc.0000000000000152

32. Ryan, M. L. Initial hematocrit in trauma: a paradigm shift? [Text] / M. L. Ryan, C. M. Thorson, C. A. Otero, T. Vu, C. I. Schulman, A. S. Livingstone, K. G. Proctor // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – Vol. 72, Issue 1. – P. 54–59. doi: 10.1097/TA.0b013e31823d0f35

33. Rahbar, E. PROMMIT Study Group: Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMIT study [Text] / E. Rahbar, E. E. Fox, D. J. del Junco, J. A. Harvin, J. B. Holcomb, C. E. Wade et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 75. – P. 16–23. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa535

34. Repine, T. B. The use of fresh whole blood in massive transfusion [Text] / T. B. Repine, J. G. Perkins, D. S. Kauvar, L. Blackborne // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2006. – Vol. 60. – P. 59–69. doi: 10.1097/01.ta.0000219013.64168.b2

35. Cotton, B. A. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration [Text] / B. A. Cotton, J. A. Harvin, V. Kostousouv, K. M. Minei, Z. A. Radwan, H. Schöchl et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – Vol. 73, Issue 2. – P. 365–370. doi: 10.1097/ta.0b013e31825c1234

36. Chapman, M. P. Fibrinolysis greater than 3 % is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy [Text] / M. P. Chapman, E. E. Moore, C. R. Ramos, A. Ghasabian, J. N. Harr, T. L. Chin et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2013. – Vol. 75, Issue 6. – P. 961–967. doi: 10.1097/ta.0b013e3182aa9c9f

37. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H. et al.: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [Text] / Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 23.

38. Morrison, J. J. Military application of tranexamic acid in Trauma Emergency resuscitation (MATTERs) study [Text] / J. J. Morrison // Archives of Surgery. – 2012. – Vol. 147, Issue 2. – P. 113. doi: 10.1001/archsurg.2011.287

39. Morrison, J. J. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERS II Study [Text] / J. J. Morrison, J. D. Ross, J. J. Dubose, J. O. Jansen, M. J. Midwinter, T. E. Rasmussen // JAMA Surgery. – 2013. – Vol. 148, Issue 3. – P. 218. doi: 10.1001/jamasurg.2013.764

40. CRASH-2 Collaborators, Intracranial Bleeding Study: Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study) [Text] / BMJ. – 2011. – Vol. 343. – P. 3795

41. Eckert, M. J. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: the pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX) [Text] / M. J. Eckert, T. M. Wertin, S. D. Tyner, D. W. Nelson, S. Izenberg, M. J. Martin // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2014. – Vol. 77, Issue 6. – P. 852–858. doi: 10.1097/ta.0000000000000443

42. Valle, E. J. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? [Text] / E. J. Valle, C. J. Allen, R. M. Van Haren, J. M. Jouria, H. Li, A. S. Livingstone et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2014. – Vol. 76, Issue 6. – P. 1373–1378. doi: 10.1097/ta.0000000000000242

43. Theusinger, O. M. The inhibiting effect of factor XIII on hyperfibrinolysis [Text] / O. M. Theusinger // Anesthesia & Analgesia. – 2012. – Vol. 114, Issue 6. – P. 1149–1150. doi: 10.1213/ane.0b013e318252e9f1

44. Dutton, R. P. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy [Text] / R. P. Dutton, M. McCunn, M. Hyder, M. D'Angelo, J. O'Connor, J. R. Hess, T. M. Scalea // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2004. – Vol. 57, Issue 4. – P. 709–719. doi: 10.1097/01.ta.0000140646.66852.ab

45. Spinella, P. C. The effect of recombinant activated factor VII on mortality in combat-related casualties with severe trauma and massive transfusion [Text] / P. C. Spinella, J. G. Perkins, D. F. McLaughlin, S. E. Niles, K. W. Grathwohl, A. C. Beekley et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2008. – Vol. 64, Issue 2. – P. 286–294. doi: 10.1097/ta.0b013e318162759f

46. Boffard, K. D. NovoSeven Trauma Study Group: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials [Text] / K. D. Boffard, B. Riou, B. Warren, P. I. T. Choong, S. Rizoli, R. Rossaint et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2005. – Vol. 59, Issue 1. – P. 8–18. doi: 10.1097/01.ta.0000171453.37949.b7

47. Hauser, C. J. CONTROL Study Group: Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage [Text] / C. J. Hauser, K. Boffard, R. Dutton, G. R. Bernard, M. A. Croce, J. B. Holcomb et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2010. – Vol. 69, Issue 3. – P. 489–500. doi: 10.1097/ta.0b013e3181edf36e

48. Cotton, B. A. Easter Association for the Surgery of Trauma Practice parameter Workgroup for Prehospital Fluid Resuscitation : Guidelines for prehospital fluid resuscitation in the injured patients [Text] / B. A. Cotton, R. Jerome, B. R. Collier, S. Khetarpal, M. Holevar, B. Tucker et. al. // Journal of Trauma and acute Care Surgery. – 2009. – Vol. 67, Issue 2. – P. 389–402. doi: 10.1097/ta.0b013e3181a8b26f

49. Duke, M. D. Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation: time for adaptation [Text] / M. D. Duke, C. Guidry, J. Guice, L. Stuke, A. B. Marr, J. P. Hunt et. al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2012. – Vol. 73, Issue 3. – P. 674–678. doi: 10.1097/ta.0b013e318265ce1f

50. Hampton, D. A. PROMMIT Study Group: Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival

al in trauma patients [Text] / D. A. Hampton, L. J. Fabricant, J. Differding, B. Diggs, S. Underwood, D. De La Cruz et. al. // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – P. 9–15. doi: 10.1097/ta.0b013e318290cd52

51. Schnüriger, B. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage [Text] / B. Schnüriger, K. Inaba, T. Wu, B. M. Eberle, H. Belzberg, D. Demetriades // *Journal of Trauma*. – 2011. – Vol. 70, Issue 3. – P. 603–610. doi: 10.1097/ta.0b013e3182092abb

52. Asehnoune, K. What's new in management of traumatic coagulopathy? [Text] / K. Asehnoune // *Intensive Care Medicine*. – 2014. – Vol. 40, Issue 11. – P. 1727–1730. doi: 10.1007/s00134-014-3388-3

## References

1. Ogura, T., Nakamura, Y., Nakano, M., Izawa, Y., Nakamura, M., Fujizuka, K. et. al. (2014). Predicting the need for massive transfusion in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76 (5), 1243–1250. doi: 10.1097/ta.0000000000000200

2. Rentas, F., Lincoln, D., Harding, A., Maas, P., Giglio, J., Fryar, R. et. al. (2012). The Armed Services Blood Program. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73, 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4

3. Grottke, O. (2012). Coagulation management. *Current Opinion in Critical Care*, 18 (6), 641–646. doi: 10.1097/mcc.0b013e328358e254

4. Esmon, C. (2000). The protein C pathway. *Critical Care Medicine*, 28, 44–48. doi: 10.1097/00003246-200009001-00010

5. Cohen, M. J., Call, M., Nelson, M., Calfee, C. S., Esmon, C. T., Brohi, K., Pittet, J. F. (2012). Critical Role of Activated Protein C in Early Coagulopathy and Later Organ Failure, Infection and Death in Trauma Patients. *Annals of Surgery*, 255 (2), 379–385. doi: 10.1097/sla.0b013e318235d9e6

6. Sperry, J. L., Nathens, A. B., Frankel, H. L., Vaneek, S. L., Moore, E. E., Maier, R. V., Minei, J. P. (2008). Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: Are hormonal differences responsible?\*. *Critical Care Medicine*, 36 (6), 1838–1845. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181760c14

7. Ley, E. J., Clond, M. A., Srour, M. K., Barnajian, M., Mirocha, J., Margulies, D. R., & Salim, A. (2011). Emergency Department Crystalloid Resuscitation of 1.5 L or More is Associated With Increased Mortality in Elderly and Nonelderly Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70(2), 398–400. doi: 10.1097/ta.0b013e318208f99b

8. Trzebiecki, J. i wsp. (2009). Tromboelastometria – nowa metoda wspomagającą decyzje terapeutyczne w zaburzeniach hemostazy, oparta na tromboelastografii Harteta. *Polski Merkuriusz Lekarski*, XXVII, 85.

9. Woźniak, D. i wsp. (2011). Tromboelastografia, metoda szybkiej diagnostyki zaburzeń układu krzepnięcia. *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 43, 244.

10. Holley, A. D., Reade, M. C. (2013). The procoagulopathy of trauma: to much, too late. *Current Opinion in Critical Care*, 19, 578. doi: 10.1097/mcc.0000000000000032

11. Lier, H., Böttiger, B. W., Hinkelbein, J., Krep, H., & Bernhard, M. (2011). Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Medicine*, 37(4), 572–582. doi: 10.1007/s00134-011-2139-y

12. Lichte, P., Kobbe, P., Dombroski, D., Pape, H. C. (2012). Damage control orthopedics: current evidence. *Current Opinion in Critical Care*, 18 (6), 647–650. doi: 10.1097/mcc.0b013e328359fd57

13. Rosenfeld, J. V. (2004). Damage control neurosurgery. *Injury*, 35 (7), 655–660. doi: 10.1016/j.injury.2004.03.006

14. Rall, J. M., Cox, J. M., Songer, A. G., Cestero, R. F., Ross, J. D. (2013). Comparison of novel hemostatic dressings with QuikClot combat gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 150–156. doi: 10.1097/ta.0b013e318299d909

15. Kheirabadi, B. S., Terrazas, I. B., Hanson, M. A., Kragh, J. F., Dubick, M. A., Blackburne, L. H. (2013). In vivo assessment of the Combat Ready Clamp to control junctional hemorrhage in swine. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74 (5), 1260–1265. doi: 10.1097/ta.0b013e31828cc983

16. Stinger, H. K., Spinella, P. C., Perkins, J. G., Grathwohl, K. W., Salinas, J., Martini, W. Z. et. al. (2008). The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 64, 79–85. doi: 10.1097/ta.0b013e318160a57b

17. Holcomb, J. B., Fox, E. E., Zhang, X., White, N., Wade, C. E., Cotton, B. A. et. al. (2013). Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 31–39. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa3ed

18. Wafaisade, A., Lefering, R., Maegele, M., Brockamp, T., Mutschler, M., Lendemann, S. et. al. (2013). Trauma Registry of DGU: Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74 (2), 387–395. doi: 10.1097/ta.0b013e31827e2410

19. Schöchl, H., Nienaber, U., Hofer, G., Voelckel, W., Jambor, C., Scharbert, G. et. al. (2010). Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*, 14 (2), 55. doi: 10.1186/cc8948

20. Joseph, B., Hadjizacharia, P., Aziz, H., Kulvatunyou, N., Tang, A., Pandit, V. et. al. (2013). Prothrombin complex concentrate: an effective therapy in reversing the coagulopathy of traumatic brain injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74 (1), 248–253. doi: 10.1097/ta.0b013e3182788a40

21. Joseph, B., Amini, A., Friese, R. S., Houdek, M., Hays, D., Kulvatunyou, N., Wynne, J., O'Keeffe, T., Latifi, R., Rhee, P. (2012). Factor IX complex for the correction of traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72 (4), 828–834. doi: 10.1097/TA.0b013e318247c944

22. Brown, L. M., Aro, S. O., Cohen, M. J. (2011). A High Fresh Frozen Plasma: Packed Red Blood Cell Transfusion Ratio Decreases Mortality in All Massively Transfused Trauma Patients Regardless of Admission International Normalized Ratio. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 71, 358–363. doi: 10.1097/ta.0b013e318227f152

23. McCully, S. P., Fabricant, L. J., Kunio, N. R., Groat, T. L., Watson, K. M., Differding, J. A. et. al. (2013). The International Normalized Ratio overestimates coagulopathy in stable trauma and surgical patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75 (6), 947–953. doi: 10.1097/ta.0b013e3182a9676c

24. Pidcocke, H. F., Aden, J. K., Mora, A. G., Borgman, M. A., Spinella, P. C., Dubick, M. A. et. al. (2012). Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73, 445–452. doi: 10.1097/ta.0b013e3182754796

25. Holcomb, J. B., Zarzabal, L. A., Michalek, J. E., Kozar, R. A., Spinella, P. C., Perkins, J. G. et. al. (2011). Increased Platelet:RBC Ratios Are Associated With Improved Survival After Massive Transfusion. *The Journal of Trauma:*



Injury, Infection, and Critical Care, 71, 318–328. doi: 10.1097/ta.0b013e318227edbb

26. Brown, L. M., Call, M. S., Margaret Knudson, M., Cohen, M. J. (2011). A Normal Platelet Count May Not Be Enough: The Impact of Admission Platelet Count on Mortality and Transfusion in Severely Injured Trauma Patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 71, 337–342. doi: 10.1097/ta.0b013e318227f67c

27. Rentas, F., Lincoln, D., Harding, A., Maas, P., Giglio, J., Fryar, R. et. al. (2012). The Armed Services Blood Program. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73, 472–478. doi: 10.1097/ta.0b013e31827546e4

28. Ho, A. M.-H., Dion, P. W., Yeung, J. H. H., Holcomb, J. B., Critchley, L. A. H., Ng, C. S. H. (2012). Prevalence of Survivor Bias in Observational Studies on Fresh Frozen Plasma. *Anesthesiology*, 116 (3), 716–728. doi: 10.1097/aln.0b013e318245c47b

29. Davenport, R., Curry, N., Manson, J., De'Ath, H., Coates, A., Rourke, C. et. al. (2011). Hemostatic Effects of Fresh Frozen Plasma May be Maximal at Red Cell Ratios of 1:2. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 70 (1), 90–96. doi: 10.1097/ta.0b013e318202e486

30. Elterman, J., Brasel, K., Brown, S., Bulger, E., Christenson, J., Kerby, J. D. (2013). Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75 (1), 8–14. doi: 10.1097/ta.0b013e318298492e

31. Theusinger, O. M., Stein, P., Spahn, D. R. (2014). Transfusion strategy in multiple trauma patients. *Current Opinion in Critical Care*, 20 (6), 646–655. doi: 10.1097/mcc.0000000000000152

32. Ryan, M. L., Thorson, C. M., Otero, C. A., Vu, T., Schulman, C. I., Livingstone, A. S., Proctor, K. G. (2012). Initial hematocrit in trauma: a paradigm shift? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72 (1), 54–59. doi: 10.1097/TA.0b013e31823d0f35

33. Rahbar, E., Fox, E. E., del Junco, D. J., Harvin, J. A., Holcomb, J. B., Wade, C. E. et. al. (2013). PROMMIT Study Group: Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMIT study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 16–23. doi: 10.1097/ta.0b013e31828fa535

34. Repine, T. B., Perkins, J. G., Kauvar, D. S., Blackborne, L. (2006). The Use of Fresh Whole Blood in Massive Transfusion. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 60, 59–69. doi: 10.1097/01.ta.0000219013.64168.b2

35. Cotton, B. A., Harvin, J. A., Kostousouv, V., Minei, K. M., Radwan, Z. A., Schöchl, H. et. al. (2012). Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73 (2), 365–370. doi: 10.1097/ta.0b013e31825c1234

36. Chapman, M. P., Moore, E. E., Ramos, C. R., Ghasabian, A., Harr, J. N., Chin, T. L. et. al. (2013). Fibrinolysis greater than 3 % is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75 (6), 961–967. doi: 10.1097/ta.0b013e3182aa9c9f

37. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H. et al.: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial (2010). *Lancet*, 376, 23.

38. Morrison, J. J. (2012). Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MAT-

TERs) Study. *Archives of Surgery*, 147 (2), 113. doi: 10.1001/archsurg.2011.287

39. Morrison, J. J., Ross, J. D., Dubose, J. J., Jansen, J. O., Midwinter, M. J., Rasmussen, T. E. (2013). Association of Cryoprecipitate and Tranexamic Acid With Improved Survival Following Wartime Injury. *JAMA Surgery*, 148 (3), 218. doi: 10.1001/jamasurg.2013.764

40. CRASH-2 Collaborators, Intracranial Bleeding Study: Effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a nested randomised, placebo controlled trial (CRASH-2 Intracranial Bleeding Study) (2011). *BMJ*, 343, 3795

41. Eckert, M. J., Wertin, T. M., Tyner, S. D., Nelson, D. W., Izenberg, S., Martin, M. J. (2014). Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 77 (6), 852–858. doi: 10.1097/ta.0000000000000443

42. Valle, E. J., Allen, C. J., Van Haren, R. M., Jouria, J. M., Li, H., Livingstone, A. S. et. al. (2014). Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76 (6), 1373–1378. doi: 10.1097/ta.0000000000000242

43. Theusinger, O. M. (2012). The Inhibiting Effect of Factor XIII on Hyperfibrinolysis. *Anesthesia & Analgesia*, 114(6), 1149–1150. doi:10.1213/ane.0b013e318252e9f1

44. Dutton, R. P., McCunn, M., Hyder, M., D'Angelo, M., O'Connor, J., Hess, J. R., Scalea, T. M. (2004). Factor VIIa for Correction of Traumatic Coagulopathy. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 57 (4), 709–719. doi:10.1097/01.ta.0000140646.66852.ab

45. Spinella, P. C., Perkins, J. G., McLaughlin, D. F., Niles, S. E., Grathwohl, K. W., Beekley, A. C. et. al. (2008). The Effect of Recombinant Activated Factor VII on Mortality in Combat-Related Casualties With Severe Trauma and Massive Transfusion. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 64 (2), 286–294. doi: 10.1097/ta.0b013e318162759f

46. Boffard, K. D., Riou, B., Warren, B., Chong, P. I. T., Rizoli, S., Rossaint, R. et. al. (2005). NovoSeven Trauma Study Group: Recombinant Factor VIIa as Adjunctive Therapy for Bleeding Control in Severely Injured Trauma Patients: Two Parallel Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 59 (1), 8–18. doi: 10.1097/01.ta.0000171453.37949.b7

47. Hauser, C. J., Boffard, K., Dutton, R., Bernard, G. R., Croce, M. A., Holcomb, J. B. et. al. (2010). Results of the CONTROL Trial: Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII in the Management of Refractory Traumatic Hemorrhage. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 69 (3), 489–500. doi: 10.1097/ta.0b013e3181edf36e

48. Cotton, B. A., Jerome, R., Collier, B. R., Khetarpal, S., Holevar, M., Tucker, B. et. al. (2009). Guidelines for Prehospital Fluid Resuscitation in the Injured Patient. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 67 (2), 389–402. doi: 10.1097/ta.0b013e3181a8b26f

49. Duke, M. D., Guidry, C., Guice, J., Stuke, L., Marr, A. B., Hunt, J. P. et. al. (2012). Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73 (3), 674–678. doi: 10.1097/ta.0b013e318265ce1f

50. Hampton, D. A., Fabricant, L. J., Differding, J., Diggs, B., Underwood, S., De La Cruz, D. et. al. (2013). Prehospital intravenous fluid is associated with increased survival in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75, 9–15. doi: 10.1097/ta.0b013e318290cd52

51. Schnüriger, B., Inaba, K., Wu, T., Eberle, B. M., Belzberg, H., Demetriades, D. (2011). Crystalloids After Primary Colon Resection and Anastomosis at Initial Trauma Laparotomy: Excessive Volumes Are Associated With Anastomotic Leakage. *The Journal of Trauma: Injury, Infection,*

and Critical Care, 70 (3), 603–610. doi: 10.1097/ta.0b013e-3182092abb

52. Asehnoun, K., Faraoni, D., Brohi, K. (2014). What's new in management of traumatic coagulopathy? *Intensive Care Medicine*, 40 (11), 1727–1730. doi: 10.1007/s00134-014-3388-3

Дата надходження рукопису 18.03.2015

**Zbigniew Rybicki**, klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, Warszawa mazowieckie, Polska, 04-141

УДК 616-006.6:615.28-053

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.41728

## АНТРАЦИКЛИНЫ В ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

© В. Е. Белецкий

**Цель** – анализ литературных данных по использованию антрациклинов в лечении солидных опухолей у детей.

**Методы** – обзор литературы, посвященной применению антрациклинов в лечении солидных опухолей у детей.

**Результаты:** большинство схем полихимиотерапии, которые используются в лечении солидных опухолей у детей, включают антрациклины, среди которых одним из наиболее востребованных оказался доксорубин.

**Выводы:** назначение препарата ограничено, ввиду его высокой кардиотоксичности

**Ключевые слова:** антрациклины, доксорубин, химиотерапия, кардиотоксичность, злокачественные опухоли у детей

**Aim:** analysis of literary data on the use of anthracyclines in the treatment of solid tumors in children.

**Methods:** Review of the literature on the use of anthracyclines in the treatment of solid tumors in children. Discussion of the types of toxicity of doxorubicin and the search for ways to overcome the side effects of the drug.

**Results:** Most chemotherapy schemes that are used in the treatment of solid tumors in children include anthracyclines, among which the most popular is doxorubicin. Conducting chemotherapy, consisting of anthracyclines in children with various malignant tumors, can cause a number of toxic side effects, both during treatment and in long-term period.

**Conclusions:** The possibility of using doxorubicin limited by its toxic effects especially on the heart muscle. One of the challenges for further research is to find ways to reduce the cardiotoxicity of doxorubicin, while maintaining dose

**Keywords:** anthracyclines, doxorubicin, chemotherapy, cardiotoxicity, malignant tumors in children

### 1. Введение

Полихимиотерапия в подавляющем большинстве случаев является центральным звеном мультидисциплинарной лечебной стратегии злокачественных опухолей детского возраста. Имеющиеся сейчас в распоряжении врача комбинации химиопрепаратов могут обеспечить уничтожение микрометастазов, существующих уже в момент установления у ребенка диагноза злокачественной опухоли [1–3]. Именно посредством проведения неоадьювантной химиотерапии, первично неоперабельная опухоль может быть значительно уменьшена в размерах, при этом радикальная операция становится возможной без тяжёлых последствий для пациента [2].

Целью работы был анализ литературных данных по использованию препаратов антрациклино-

вой группы в лечении злокачественных опухолей у детей.

### 2. Анализ литературных данных

Осложнения и побочные эффекты антрациклинов можно условно разделить на две группы: различные токсические проявления, вызванные собственно препаратом и побочные эффекты, возникающие при взаимодействии антрациклинов с другими лекарственными средствами.

Антрациклины вообще и, доксорубин в частности, обладают широким спектром действия, но вызывают такие побочные эффекты, как анорексия, тошнота, рвота, диарея, алопеция. Наиболее значимыми побочными эффектами доксорубина, ограничивающими применение препарата в необходимых для